Aus der Universitäts-Hautklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. A. Ruete

Vergleichende Untersuchungen von 6830 Seren mit der Wassermann'schen Reaktion, der Meinicke-Trübungsreaktion und der Meinicke-Klärungsreaktion, unter besonderer Berücksichtigung der Meinicke-Klärungsreaktion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität in Marburg

vorgelegt von

Adolf Schneider
appr. Arzt
aus Wilnsdorf bei Siegen

Marburg 1936
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 10. Februar 1936

Referent: Prof. Dr. med. A. Ruete

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater!

Zu den wichtigsten Daten in der Geschichte der Syphilis zählt ohne Frage neben der Entdeckung der Spirochaeta Pallida durch Schaudinn und Hoffmann und der Erfindung des Salvarsans durch Ehrlich der Nachweis einer syphilitischen Infektion aus dem Blutserum des Erkrankten. Dieser Nachweis wurde zum ersten Male im Jahre 1906 von Wassermann, Bruck und Neisser geführt, und zwar bedienten sich diese der Komplementbindungsreaktion von Bordet und Gengou, einer Methode zum Nachweis der Bindung, die in bestimmten Fällen zwischen dem Erreger einer Krankheit und dem entsprechenden Patientenserum im Reagenzglas entsteht. Um diese Bindung sichtbar zu machen, wird das hämolytische System als Indikator benutzt. Sie modifizierten diese Methode insofern, als sie versuchten, die Reaktion mit wässerigen Extrakten aus spirochaetenreichen Organen auszuführen, da die Spirochaeten in Reinkultur nicht zu gewinnen waren. Und dieser Versuch erfüllte völlig ihre Erwartungen. Später fanden verschiedene Forscher unabhängig von einander, daß es gar nicht luetischer Organextrakte bedürfte, sondern daß man mit alkoholischen Extrakten aus nichtluetischen Organen, insbesondere aus Herzen, dieselben, ja noch feinere Resultate, erzielen könnte. Damit war zwar die Lehre von einer echten Immunitätsreaktion — und als solche wurde die Bordet-Gengousche Reaktion bisher immer angesehen — erschüttert worden, das neue Verfahren selbst aber hatte nichts an praktischer Bedeutung eingebüßt; es ist im Gegenteil immer mehr verfeinert und ausgebaut worden und besitzt heute noch als Wassermann'sche Reaktion oder kurz „WaR" Weltruhm.

Auch die verschiedenen Theorien, die zu Anfang der serologischen Methodik aufgestellt wurden, aber die fast alle nicht den Kern der Vorgänge trafen, hat man im Laufe der Zeit wieder fallen lassen. Wenn auch manche Feinheiten der inneren Vorgänge bis zum heutigen Tage noch nicht restlos aufgeklärt worden sind, so steht grundsätzlich doch fest, daß nicht die als Eiweißkörper aufgefaßten Leibessubstanzen der Spirochaeten mit dem Serum eine Reaktion eingehen, sondern daß hauptsächlich die Lipoide es sind, zu denen die luetischen Sera eine besondere Affinität, die sogenannte „Lipaffinität", haben. Diese Annahme deckt sich im Wesentlichen mit den in der Reaktion ablaufenden Vorgängen. Denn bei allen Methoden, die mit Organextrakt arbeiten, findet sich als grundlegen-

der Vorgang eine Veränderung an den Lipoidteilchen und zwar nach Form und Größe. Um eine solche Veränderung aber erst zu erzielen, müssen (da die Reaktion sich ja vorwiegend im Extrakt abspielt) die primären alkoholischen Extrakte, die als echte Lösungen der Lipoide in Alkohol aufgefaßt werden müssen, erst durch Verdünnung mit Kochsalzlösung in den sogenannten kolloidalen Zustand überführt werden: Das heißt die Lipoide sind nicht mehr in echter Lösung vorhanden, sondern sie sind in größeren Teilchen in der Lösung verteilt. Bringt man nun positives Luesserum mit gebrauchsfertigem, d. h. mit Kochsalzlösung verdünntem Extrakt zusammen, so vereinigen sich die im Extrakt vereinigten Lipoidteilchen zu größeren Komplexen. Diese Veränderung bezw. Vergrößerung durchläuft verschiedene Stadien:

1. Die erste Phase ist für das Auge unsichtbar. Es sind wohl schon Veränderungn an den Lipoiden vorhanden, doch liegen diese noch jenseits der Grenze, die wir makroskopisch und mikroskopisch erfassen können. Dieses Stadium wird von der WaR. erfaßt, die durch Hinzufügung des hämolytischen Systems als Indikator indirekt die Veränderungen an den Lipoiden sichtbar macht.

2. In der zweiten Phase kommt es schon zu einer sichtbaren Vergrößerung der Lipoide, speziell der Globuline. Zwar gelingt es auch hier noch nicht, diese Vergrößerung mit dem bloßen Auge zu erkennen, jedoch entsteht in dem Serumextraktgemisch eine allgemeine diffuse Trübung, die gegen die Kontrollflüssigkeit deutlich zu erkennen ist. Diesen Zeitpunkt nehmen die verschiedenen Trübungsreaktionen wahr.

3. Im weiteren Ablauf der Reaktion kommt es zur Bildung von feinen Präzipitaten, die mit Lupenapparaten, und zu einer gröberen Flockenbildung, die mit dem bloßen Auge zu erkennen sind: diesen Bereich umfassen die Flockungsreaktionen.

4. Endlich vereinigen sich diese Flocken zu einem einzigen ballenförmigen Gebilde: hier liegt die Domäne der Ballungsreaktionen.

Der ganze Reaktionsvorgang hängt also kontinuierlich zusammen; die einzelnen Reaktionsbilder lassen sich jedoch nicht mit jedem Reagenz in gleicher Weise erkennen, sondern die Extrakte sind nach dem angestrebten Reaktionsbild verschieden. Will man z. B. die Phase 2, die allgemeine Trübung, erfassen, so müssen die gebrauchten Extrakte weit klarer sein als Extrakte, die zur Darstellung von Phase 4, der kompakten Ballung, dienen.

Dold hat als erster erkannt und beobachtet, daß der Ausfällung eines Extraktes eine Trübung vorausgeht. Er war bestrebt, direkten Einblick in den Reaktionsvorgang zu erhalten und hat versucht, auf dieser Erkenntnis eine Methode aufzubauen. Die Dold'sche Reaktion ist aber auch in ihrer letzten Modifikation noch nicht exakt genug. Einmal wegen der Schwierigkeiten in der Ablesung, dann aber auch wegen ihres häufigen Versagens bei sicherer Lues und wegen einer großen Anzahl von unspezifischen Ausfällen, die besonders bei Lungentuberkulose auftreten. Als Extrakt benutzte er cholesterinisierte Rinderherzen.

Meinicke glaubte gegenüber diesem Verfahren einen Fortschritt insbesondere in Bezug auf die Schnelligkeit der Ablesung erzielen zu können, wenn er entfettete Pferdeherzauszüge benutzte und als Kontrollflüssigkeit einen Extrakt gebrauchte, dessen Trübungs- bezw. Opaleszenzgrad dem des gebrauchsfertigen Versuchsgemisches entsprach. Doch auch mit dieser Methode hatte er nicht den gewünschten Erfolg, und erst nach verschiedenen Modifikationen, die heute längst nicht mehr im Gebrauch sind, stellte er 1923 die Meinicke-Trübungsreaktion (MTR.) dar, die einen hohen Grad von Einfachheit erreichte und mit der er ausreichende Erfolge erzielte. 1929 beschrieb er dann die Meinicke Klärungsreaktion (MKR.), die die MTR. bei weitem noch übertreffen sollte und die in mancherlei Abarten und in ihrer ursprünglichen Fassung noch heute viel angewandt wird, da sie bei großer Reichweite eine ausreichende Spezifität besitzt. Auf sie wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher einzugehen sein.

Neben diesen sind noch viele andere Reaktionen angegeben und ausgebaut worden: von Bruck, Hohn, Sachs-Georgi, Kahn, Müller, Vernes, Bordet, Mc. Intosh und Fildes, Dryer und Ward und von anderen mehr.

Alle diese Verfahren haben das Prinzip der Lipoidbindung. Nur die übrigen Faktoren wie: Art des Extraktes, Cholesterin oder Harzzusätze, die Temperaturen, bei denen die Reaktionen ablaufen sollen, die Kochsalzkonzentrationen und Sodazusätze, ob aktives oder passives Serum, sind bei ihnen verschieden. Aus diesen Umständen erklärt es sich, daß auch die Resultate der einzelnen Methoden verschieden sind. Ferner herrscht bei der einen Methode eine größere Reichweite bei gleichzeitig größerem Unspezifitätsfaktor vor, während eine andere viel spezifischer arbeitet, aber bei weitem nicht alle Luesfälle erfaßt. Nach Brandt „ist daher selbst eine Methode, die wir vorläufig als

optimal bezeichnen müssen, für die Diagnose allein nicht ausreichend!". Als ideal müßte eine Methode bezeichnet werden, die bei großer Reichweite alle Fälle von Lues anzeigt, dabei unspezifische Resultate völlig ausscheidet.

Aus diesen Erwägungen heraus wurde daher auf den serologischen Kongressen zu Kopenhagen in den Jahren 1923 und 1928 die Forderung aufgestellt, daß in allen serologischen Laboratorien wenigstens zwei, nach Möglichkeit aber noch mehr Reaktionen pro Serum anzustellen sind, von denen eine die WaR. sein soll. Diese Forderung wird auch, abgesehen von einzelnen amerikanischen Instituten, von den meisten Laboratorien erfüllt. Interessant ist auch die unterschiedliche Beurteilung der einzelnen Verfahren auf den obengenannten Kongressen. Während 1923 noch die besten Modifikationen der WaR. den damals besten Flockungsreaktionen durchschnittlich überlegen waren, zeigte sich 1928 die Müller'sche Ballungsreaktion als beste Reaktion und auch die hinter ihr stehende Kahnreaktion übertraf noch die beste Modifikation der WaR. Trotzdem wurde die WaR. nicht zu Gunsten dieser Reaktionen fallen gelassen, sondern sie wurde aus verschiedenen Erwägungen heraus den besten direkten Methoden als gleichwertig zur Seite gestellt. Man vertrat die Ansicht, daß von den in jedem Fall anzustellenden zwei oder mehr Reaktionen die eine möglichst scharf sein soll, selbst auf die Gefahr gelegentlicher unspezifischer Resultate hin, da bei einem starken Ausfall derselben bei positiver Lues auch die andere schwächer, aber spezifischer arbeitende, ein wenigstens schwach positives Resultat liefern wird, und damit in diagnostischer Hinsicht den Ausschlag geben wird.

In diesem Zusammenhang sind noch kurz die Möglichkeiten, die zu einer unspezifischen Reaktion führen können, zu erörtern. Zunächst steht die Tatsache fest, daß die alkoholischen Extrakte, die zum Luesnachweis benutzt werden, auch in völlig unspezifischer Weise mit den Eiweißstoffen des Blutes reagieren können, und zwar um so leichter, je labiler, d. h. ansprechbarer diese sind; allerdings meist in weit geringerem Maße (nur schwach positive und uncharakteristische Ergebnisse!). Unspezifische Ausschläge können auch bedingt sein durch ungeeignete Extraktbeschaffenheit und Variation der quantitativen Versuchsbedingungen. Wichtiger als diese Fehlerquellen sind Blutveränderungen, die denen der Syphilis analog sind, hervorgerufen durch Fleck- und Rückfallfieber, Frambösie, Lepra, Malaria, Erkrankungen durch Trypanosomen u. a. m. Weiterhin entstehen Veränderungen im Blute bei hochfieberhaften wie auch chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten. Besonders zu erwähnen ist hier die Tuberkulose. Bei diesen Erkrankun-

gen dürften es die im Körper gebildeten Lipoidantikörper sein, die die unspezifischen Ausfälle auslösen. Schwieriger zu erklären sind die unspezifischen Resultate in den letzten Monaten der Schwangerschaft, die auf Störungen im Lipoidhaushalt bezw. Lipoidstoffwechsel zurückgeführt werden können, und bei Neoplasmen, bei denen sich komplizierte Verschiebungen im serologischen System finden. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Vorgängen um eine Labilitätsreaktion des Blutes, die darauf beruht, daß die Kolloidlabilität der Eiweißstoffe eine wesentliche Steigerung erfährt, oder daß eine Verschiebung der Eiweißfraktionen zu Gunsten der grob-dispersen Seite, der Fibrinogen-Globulinquote, eintritt. Im Gesamtblut findet diese Kolloidlabilität ihren Ausdruck in einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Im serologischen Laboratorium der Universitäts-Hautklinik zu Marburg a. L. werden die eingegangenen Sera mit der WaR., der MTR. und der MKR. untersucht. Mit der kritischen Auswertung der ganzen Resultate ist mit voller Absicht so lange gewartet worden, um durch eine große Anzahl von Seren Ungenauigkeiten, die sich bei der Berücksichtigung einer nur kleinen Anzahl sehr leicht ergeben und dann zu Fehlerquellen führen können, zu vermeiden. Das untersuchte Material umfaßt 6830 Blutproben. Diese stammen zum größten Teil aus der Hautklinik selbst, sowie aus einer Besserungsanstalt, die der Klinik unterstellt ist und deren Insassen sich hauptsächlich aus erziehungsbedürftigen Mädchen einer benachbarten Großstadt rekrutieren. Ungefähr ein Drittel des Materials ist teils von Hautspezialisten, teils von einer Inneren Klinik eingesandt worden.

Bevor ich nun auf die spezielle Wertung der angewandten Methoden und ihre einzelnen Ergebnisse eingehe, sowie die aus der Literatur ersichtlichen Bewertungen anführe, möchte ich noch etwas näher auf die in der Klinik angewandte

Technik der Meinicke-Klärungsreaktion

eingehen, da diese ja besonders berücksichtigt werden soll. Die Meinicke-Klärungsreaktion arbeitet mit aktivem Patientenserum. In den Extrakten, die von der Adler-Apotheke in Hagen i. Westf. gebrauchsfertig zu beziehen sind, sind die ätherunlöslichen, aber alkohollöslichen Substanzen von Rinderherzen mit einem Zusatz von 2,25 % Tolubalsam enthalten. Als Reagenzröhrchen werden Röhrchen von 8 cm Länge und 1 cm lichter Weite benutzt. In drei solcher Röhrchen, mit den Buchstaben A, B, C bezeichnet, wird Patientenserum einpipettiert und zwar in A und B je 0,2 ccm, in C nur 0,1 ccm plus 0,1 ccm einer 3,5-prozentigen

Kochsalzlösung mit einem Sodagehalt von 0,04 %. Dieses Röhrchen arbeitet also mit einem zur Hälfte verdünnten Serum.

Die Extraktverdünnung wird in folgender Weise hergestellt: In drei Erlenmeyerkölbchen a b c wird die errechnete Menge Extrakt gegeben. In drei andere a1, b1, c1 kommt die zehnfache Menge der 3,5prozentigen Kochsalzlösung, die die vorgeschriebenen Sodazusätze von 0,015 %, 0,02 % und 0,04 % enthalten. Diese sechs Röhrchen werden dann im Wasserbad bei 56 Grad 10 Minuten erwärmt. Dann wird der Inhalt von a1, b1 und c1 möglichst schnell in die entsprechenden a b c-Röhrchen gekippt und wieder zurückgeschüttet (um eine innige Mischung zu erzielen). Diese so gewonnene Soda-Kochsalz-Extraktmischung kommt anschließend noch einmal für zwei Minuten ins Wasserbad zum Nachreifen. Ist diese Zeit abgelaufen, so beginnt man schnell mit dem Einpipettieren von je 0,5 ccm der reifen Extraktverdünnungen in die Originalröhrchen A B C und zwar wieder so, daß a zu A, b zu B und c zu C kommt. Sind alle Röhrchen gefüllt, so werden sie in den Gestellen kräftig durchgeschüttelt und bleiben dann bei Zimmertemperatur 20 Stunden stehen.

Das Ablesen der Versuche erfolgt in der Weise, daß man zirka 3 Meter von einem hellen Fenster entfernt durch die Flüssigkeit gegen das Licht sieht. Sind alle Röhrchen noch milchig trübe, wie nach dem Ansetzen der Reaktion, so haben wir ein negatives Resultat vor uns, selbst wenn sich gelegentlich eine Schichtung oder Sedimentierung zeigt. Bei stark positiven Reaktionen zeigen alle drei oder nur die beiden ersten Röhrchen eine vollkommene Klärung: man kann das Fensterkreuz deutlich erkennen. Waren die verwendeten Sera überstark positiv, so ist nur in dem dritten Röhrchen eine vollständige Klärung aufgetreten, während die beiden ersten noch vollkommen trübe sind oder doch nur eine mäßige Aufhellung zeigen. Dieses auffällige Verhalten entsteht dadurch, daß solche überstarken Sera erst in verdünntem Zustande ihr Reaktionsoptimum erreichen. Bei schwachpositivem Ausfall ist das erste Röhrchen nicht vollständig geklärt, noch weniger das zweite und dritte. Sind die Reaktionen zweifelhaft, so zeigt nur das erste eine gewisse Aufhellung, während die beiden letzten Röhrchen noch ganz trübe sind.

Bei den meisten Nachuntersuchern finden wir bis jetzt recht gute Versuchsergebnisse. Meinicke selbst hatte das Bestreben, unter Benutzung seiner Tolubalsamextrakte eine Reaktion auszuarbeiten, die der Kahn'schen und Müller'schen Probe an Reichweite und Schärfe gleichkommen sollte. Dabei sollte sie

möglichst große technische Einfachheit und leichte Ablesbarkeit zeigen. Er forderte ursprünglich, daß man die MKR. stets mit der MTR. ansetzen sollte, da eine Anzahl überstarker Sera mit der MKR. unter Umständen negativ ausfallen könnte, während sie mit allen anderen Methoden positive Ergebnisse zeigte. Dies Verhalten liegt nach seiner Ansicht nicht an einem Versagen der MKR., sondern daran, daß diese Sera zu zahlreiche Reagine enthalten, die in der MKR. nicht ihre optimalen Reaktionsbedingungen vorfinden. Um aber auch diese Fälle mit der MKR. zu erfassen, empfiehlt es sich, die Sera im Verhältnis 1 zu 2 von 0,5 % hat, zu verdünnen. Diese Forderung ist inzwischen mit einer 3,5-prozentigen Kochsalzlösung, die einen Sodagehalt auch durch das Versuchsröhrchen C, das in dieser Verdünnung arbeitet, erfüllt worden. An Hand von 3000 Vergleichsuntersuchungen, die er mit der WaR., MTR., MKR. und Kahnreaktion anstellte, fand er, daß die Kahnreaktion und MKR. sowohl der WaR., wie auch der MTR. ganz erheblich an Reichweite überlegen sind. Die MKR. sei wieder der Kahnreaktion an jedem Versuchstage in einer Reihe von Fällen absolut und in einer weiteren graduell überlegen. In weiteren 1929 erschienenen Abhandlungen gibt er kleine Änderungen an. Nach seiner Ansicht gehört die MKR. mit der Müller'schen Ballungsreaktion und Kahnreaktion zu den besonders scharf anzeigenden Syphilisreaktionen. Erneut wurden 1200 Sera einerseits mit der WaR. und MTR., andererseits mit Kahnreaktion und MKR. verglichen. Dabei zeigte es sich, daß die empfindliche Gruppe 99 % ausarbeitete (davon 97 % mit MKR. und 91 % mit Kahnreaktion), während die weniger empfindliche Reihe nur 65 % feststellte. Das Blutmaterial stammte meist von stark behandelten Fällen. Auch seine Ansicht ist es, daß man die Forderungen des Kopenhagener Serologenkongresses erfüllen muß und nicht mit einer einzigen Reaktion arbeiten darf, sondern stets mehrere ansetzen muß, die möglichst große Schärfe aufweisen, aber auch in ihrer inneren Struktur möglichst große Verschiedenheit zeigen sollen. Die Modifikationsvorschläge von Hohn, Loewy und Beyreuther lehnt Meinicke ab, weil bei diesen zum großen Teil die einwandfreie Ablesung verloren geht.

Beyreuther erhielt bei 1000 Seren (angesetzt mit MKR., WaR., MTR. und Sachs-Georgi'scher Reaktion) mit der MKR. nur zwei unspezifische Resultate. Das Untersuchungsmaterial stammte meistens aus Inneren und Nervenkliniken. Er kommt zu dem Resultat: Die MKR. ist technisch sehr einfach und wenig zeitraubend und außerdem sehr spezifisch; aus letzterem Grunde ist sie auch höher einzuschätzen als die MTR.

Frankovič, der dieselben Vergleichsmethoden heranzog, erhielt nur 0,7 % unspezifische Ausschläge. In 9,8 % wurde eine Lues nur mit der MKR. angezeigt. Man soll die Reaktion besonders dann heranziehen, wenn die Frage aufgeworfen wird, ob eine Behandlung weiterzuführen ist oder nicht.

Blumenberg vergleicht 1200 Sera mit WaR., MTR. und MKR. Er sieht einen Hauptvorteil der MKR. darin, daß auch zersetzte, trübe und hämolytische Sera eindeutige Resultate ergeben. Sie zeigt weiterhin sehr scharfe Einstellung: war die WaR. positiv, so zeigte auch die Klärungsmethode positives Ergebnis. Ihre Reichweite ist besonders bei Lues III, Lues latens und mit Malaria behandelter Paralyse größer als bei WaR. und MTR. Fälle von behandelter Lues, die früher seropositiv waren und später zur Therapiekontrolle eingeschickt wurden, waren bei der WaR. nur noch in einem Drittel der Fälle, bei der MTR. in 36,6 % positiv, während die MKR. eine Prozentzahl von 61,3 % ergab.

Kadisch fand bei seinem Material 43 Fälle von Lues nur von der MKR. erfaßt. „Die Reaktion selbst ist bei gleicher Spezifität empfindlicher als die WaR. und MTR., sie hat auch keine besondere Neigung zu unspezifischen Ausschlägen; dieselben halten sich völlig in normalen Grenzen."

Matusis stellte eine Übereinstimmung mit der WaR. und Kahnreaktion in 95 bis 98 % fest. In den abweichenden Fällen entsprach das klinische Bild meist dem Ausfall der MKR. Die Technik ist nicht komplizierter als bei der Kahnreaktion, die Ablesung ist noch einfacher.

Kudlich hielt eine Kombination von Müller-Ballungsreaktion, WaR. und MKR. für besonders wertvoll. Er fand, daß die Flockungsreaktionen bei primärer Syphilis früher positiv wurden als die WaR., daß ferner manche Luesfälle sowie Tabes und andere mehr bei negativer WaR. positiv ausfielen. Wenn mehrere Methoden kombiniert sind, hält er auch einen negativen Ausfall in diagnostischer Hinsicht für wertvoll.

Müller, Otto und Rottmann bearbeiteten vergleichsweise 3788 Fälle mit WaR., MTR. und MKR. Bei letzterer fanden sie einen Zusatz von 0,02 % Soda am geeignetsten. An Stelle der Originalwassermannreaktion verwandten sie mit Vorteil die Kombinationsmethode von Grätz und Schwab. Die Untersucher halten die MKR. wegen ihrer Spezifität und großen Reichweite für einen wesentlichen Fortschritt in der Verschärfung der Flockungsreaktionen. In 84,58 % erreichten sie bei allen drei Methoden Übereinstimmung; in 54 Fällen war die WaR. allein

positiv, deshalb ist eine Komplementbindungsreaktion unentbehrlich. Sie kommen zu dem Schluß, daß eine positive MKR. allein keine Indikation für eine neue Kur sein darf; allerdings fanden sie, daß in dreiviertel dieser Fälle sich diese noch als behandlungsbedürftig zeigten.

Chiale untersuchte 2500 Fälle mit WaR. und MKR. Er fand, daß bei 733 luetischen Seren die WaR. 565 mal, die MKR. 676 mal positiv ausfiel. Große Empfindlichkeit zeigte die MKR. bei Lues II und III, sowie bei Lues congenita und Metalues. Besonders auffällig war die Empfindlichkeit bei Lues I und Lues latens. Nach seiner Ansicht soll bei positiver MKR., auch wenn luetische Erscheinungen fehlen, die Behandlung weitergeführt werden.

Werther und Baars halten die Kahnreaktion und die MKR. für gleichwertig (2500 Blutuntersuchungen!). An Ausfallsbreite übertreffen sie die WaR., auch bleiben die beiden Reaktionen länger poitiv als diese. Sie haben allerdings auch mehr unspezifische Ausfälle als bei der WaR., führen diese Tatsache aber auf eine oft zu scharfe Ablesung zweifelhafter Fälle zurück.

Maccari hält an Hand von 3000 Untersuchungsergebnissen die WaR. für absolut spezifisch, besonders dann, wenn die Sera nur schwach positiv sind. Fällt die WaR. negativ, andere Reaktionen dagegen postiv aus, so ist nach seiner Ansicht die Diagnose Syphilis mehr oder minder zweifelhaft. Bei den Flockungsreaktionen fand er die besten Resultate durch die MKR.

Hauck stellt an 2000 Seren Vergleichsuntersuchungen mit WaR., MTR. und MKR. an und kommt zu dem Ergebnis: in 91,2 % des Gesamtmaterials Übereinstimmung aller Resultate, 413 Syphilissera ergeben gleichartigen Ausfall in 65,6 %. Die MKR. ist der WaR. in 29 % überlegen, der MTR. in 13,3 %. Nur in 5,6 % fiel die MKR. gegenüber positiven Ergebnissen mit anderen Reaktionen negativ aus. Unspezifität von 0,5 bis 0,76 %, also große Empfindlichkeit. Weitere Vorzüge sind einfache Technik und leichte Ablesbarkeit. Sie kann die WaR. nicht ersetzen, leistet aber neben ihr recht gute Resultate.

Strempel standen 3500 Sera zur Verfügung, die in zwei Untersuchungsreihen verglichen wurden: einmal WaR., MKR. und Kahnreaktion, dann WaR., Müller'sche Ballungsreaktion II, Kahnreaktion und MTR. Die Übereinstimmung in beiden Reihen betrug 36 %. Es ergab sich, daß die MKR. der Kahnreaktion etwas überlegen, die Müller-Ballungsreaktion II der Kahnreak-

tion gleich an Empfindlichkeit, an Spezifität dagegen ebenfalls etwas überlegen war. Die genannten Methoden zeigen besonders scharf an und sind technisch nicht schwierig. Sie ergänzen sich vorzüglich. Auf die WaR. kann nicht verzichtet werden.

Vasconcellos vergleicht die WaR., MKR., MTR. und Kahnreaktion mit Hilfe von 3000 Seren. Die erste Kontrollserie umfaßte 1835 Fälle, von denen 800 positiv waren; sie wurde mit WaR., MKR. und MTR. angesetzt. Die zweite von 1165 Versuchen, unter ihnen 495 positive, wurde mit WAR., MKR. und Kahnreaktion kombiniert. In 85 % stimmten in beiden Serien alle drei Reaktionen überein, alle Reaktionen versagten aber in einzelnen Fällen. Die MKR. und Kahnreaktion zeigten bei größerer Reaktionsbreite fast ebenso gute Spezifität wie die WaR., die MKR. ist die empfindlichste. Nach seiner Ansicht war aber die WaR. die unanfechtbare Basis aller serologischen Untersuchungen wegen ihrer praktisch weitgehenden Spezifität und genügenden Reaktionsbreite und weil sie allein gewisse wichtige Fälle anzeigt. Sie soll zur Kontrolle der übrigen Untersuchungen infolge ihres reichen Erfahrungsmaterials dienen. Die Flockungsmethoden bilden eine wichtige Ergänzung für die Diagnose der Syphilis, besonders bei Monorezidiven, bei latenter und Neuro-Lues und besonders bei Tabes, bei denen die WaR. unter Umständen versagt. WKR. und Kahnreaktion sind besonders überlegen bei frischen Primäraffekten, wo schon 4 Wochen nach der Infektion positive Ausschläge beobachtet worden sind. Sie zeigen ferner bei unbehandelter und Neuro-Lues besonders scharf an. Die Resultate dieser beiden Flockungsreaktionen bleiben weiterhin konstanter als bei der WaR. Der Verfasser bespricht endlich noch einige Fälle, bei welchen infolge Unterschätzung der Flockungsreaktionen Patienten erheblich benachteiligt worden sind. Er fordert deshalb, daß bei zweifelhaften Fällen außer einer gewissenhaften Beurteilung dieser Blutbefunde eine Ergänzung durch klinische und serologische Beobachtung gehandhabt wird. Endlich wird die Vermutung geäußert, daß die verschiedenen Verfahren verschiedene Reagine erfassen, und daß deshalb ein verhältnismäßig großer Prozentsatz der Fälle, bei denen nur eine oder zwei Reaktionen positiv ausfielen, trotzdem eine Behandlung nötig hat. Deshalb soll neben den Flockungsmethoden stets auch die WaR. angesetzt werden.

Scarpa zeigt an Hand von 600 mit WaR., MTR. und MKR. untersuchten Seren, daß die MKR. eine Reaktion von großer Empfindlichkeit ist, besonders bei behandelten und latenten Fällen. Außerdem zeichnet sie leichte Technik und gute Ablesbarkeit aus; sie ist als Begleitreaktion zur WaR. sehr gut zu gebrauchen.

Die Ergebnisse an der Universitäts-Hautklinik zu Marburg decken sich im allgemeinen mit den vorstehend beschriebenen Reultaten anderer Autoren. Zur Untersuchung gelangten 6830 Sera, davon waren 1555 luetischen Charakters. In der Zusammenfassung ergab sich folgendes Bild:

		Zahl der Fälle	Davon unspezifisch
1. Alle Reaktionen	positiv	839	—
2. Alle Reaktionen	negativ	5223	15
3. WaR.	negativ	—	—
MTR. und MKR.	positiv	264	2
4. MTR.	negativ	—	—
WaR. und MKR.	positiv	29	—
5. MKR.	negativ	—	—
WaR. und MTR.	positiv	1	—
6. MKR. alleine	positiv	444	67
7. WaR. alleine	positiv	21	4
8. MTR. alleine	positiv	9	4

Während beim positiven Ausfall aller drei Reaktionen sich keine unspezifischen Resultate fanden, wurden bei 15 Fällen von Syphilis (7 Sera, die kurz nach dem Auftreten des Primäraffektes gewonnen waren, und 8 Sera von Neuro-Lues) diese von keiner einzigen Reaktion erfaßt. 264 mal war die Wassermann'sche Reaktion negativ, in Fällen, die von den Flockungsmethoden angezeigt wurden. Davon konnten zwei Resultate als unspezifisch erkannt werden. Die MTR. versagte in 29 Fällen, die mit WaR. und MKR. positive Werte ergaben, während umgekehrt die MKR. einmal negativ war bei positiver WaR. und MTR. Besonders auffällig war die große Differenz in der Reichweite zwischen WaR. einerseits und den beiden Flockungsreaktionen, insbesondere der MKR., andererseits — wurden doch von diesen beiden Methoden zusammen 264 und von der MKR. allein noch 444 positive Ergebnisse angezeigt. Die große Spanne erklärt sich zum Teil aus dem untersuchten Material selbst: die Fälle von Lues latens überwogen bei weitem die Fälle von manifester Lues. Wären mehr Sera von florider Syphilis zur

Untersuchung gekommen, so hätte sich das Ergebnis sicher zu Gunsten der WaR. verschoben. Die Meinicke-Klärungsreaktion zeigte ferner noch 7mal eine Primärsyphilis schon wenige Wochen nach der Infektion, sowie 42 Fälle von Tabes und Paralyse an. Daß es bei der Empfindlichkeit der Reaktion auch zu einer größeren Anzahl von unspezifischen Ergebnissen kommen würde, war vorauszusehen. Auffallend häufig waren diese bei Gonorrhoe (19mal) und bei Scabies-Ekzem (11mal). Auch drei Fälle von Schwangerschaft fielen positiv aus. Die anderen Fälle verteilten sich auf Haut- und innere Krankheiten. Soweit die Fälle von der Klinik erfaßt werden konnten, wurden sie eingehend nachkontrolliert. Meist handelte es sich aber schon von vornherein nur um schwach positive Ausfälle, die häufig bei späteren Untersuchungen Schwankungen aufwiesen, und zwar nach der negativen Seite. So fanden wir verschiedentlich, daß im Verlaufe verschiedener Kontrolluntersuchungen und auch nach Provokation mit Neosalvarsan früher positive Ausschläge negativ wurden. Manche Fälle jedoch, bei denen klinisch und anamnestisch keinerlei Lueszeichen zu finden waren, zeigten stets gleichstarke Ausschläge. Zieht man nun von den angegebenen 67 unspezifischen, bezw. nicht einwandfreien Resultaten diejenigen Fälle ab, die einer kritischen Beurteilung nicht standhalten, so ist ein Unspezifitätsprozentsatz von 0,6 bis 0,7 % nicht zu hoch gegriffen. Zu einer Behandlung konnte man sich jedoch allein auf diesen Befund hin nicht entschließen, jedoch wurden diese Patienten zur Nachkontrolle vorgemerkt. Ließ sich aber eine alte Lues sicher feststellen, so wurde der Ausfall der MKR. bei der Frage: Soll weiter behandelt werden oder nicht?, immer weitgehend berücksichtigt.

Zusammenfassung:

1. Die MKR. gehört bei großer Reichweite zu den besonders scharf anzeigenden Syphilisreaktionen. Dabei hält sich die Zahl der unspezifischen Resultate mit 0,6 bis 0,7 % durchaus in normalen Grenzen. Auf die WaR. kann jedoch nicht verzichtet werden, denn sie erfaßt trotz geringerer Reichweite immer noch Fälle, die von anderen Reaktionen nicht angezeigt werden. Außerdem ist sie spezifischer eingestellt. Die MTR. ihrerseits steht an Reichweite und Spezifität zwischen WaR. und MKR.

2. Die Technik der MKR. ist einfach, ihre Ablesung leicht. Trotzdem soll sie nur in serologischen Laboratorien angestellt werden und gehört nicht in die Hände des praktischen Arztes, da diesem die erforderliche Übung in Technik und Beurteilung meist fehlen dürfte.

3. Besonders wertvoll ist der frühzeitige Ausfall der MKR. bei Lues I, wenn die anderen Reaktionen noch negativ ausfallen, ferner die meist positiven Ergebnisse bei Lues III und Neuro-Lues.

4. Bei einwandfreier Lues kann die MKR. als Gradmesser für eine in Frage kommende Behandlung dienen. Steht jedoch die Diagnose Syphilis nicht ganz sicher fest, so ist bei positivem Ausfall mit allen klinischen und serologischen Mitteln eine endgültige Klärung anzustreben, um eventuelle unspezifische Ausfälle ausschließen zu können.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme und selbstverständliche Pflicht, Herrn Professor Dr. Ruete für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und insbesondere für seine guten Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit zu danken.

Literaturangaben

Müller, R. und Brandt, R.: Die Wassermannsche Reaktion. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Sachs, Hans: Die Flockungsmethoden zum Luesnachweis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Brandt, R. und Szandicz, St.: Die serologischen Reaktionen der Syphilis.

Bowmann, Potter: Zur Frage der Brauchbarkeit der Klärungsreaktion von Meinicke. Diss. 1931.

Meinicke, Ernst: Meine Klärungsreaktion auf Syphilis. Münch. Med. Wschr. 1929, Bd. I, S. 318/19; Münch. Med. Wschr. 1929, Bd. II, S. 1965/68.

Beyreuther, Hans: Erfahrungen mit der Meinicke Klärungsreaktion. Klin. Wschr. 1929, Bd. II, S. 1815/16.

Francovič, Wladimir: Über die Klärungsreaktion von Meinicke. Zbl. Bd. 33, S. 740.

Blumenberg: W.: Vergleichende Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Klärungsreaktion nach Meinicke. Zbl. f. Immunforschung, Bd. 65, S. 41/50.

Kadisch, E.: Erfahrungen mit der Meinicke Klärungsreaktion (MKR.). Med. Klink 1930, Bd. II, S. 1226/27.

Matusis, A.: Zur Frage der Serodiagnostik der Syphilis mit der Meinicke Klärungsreaktion (MKR.). Zbl. 36, S. 828.

Kudlich, H.: Ergebnisse vergleichender Untersuchungen der Wassermannschen Reaktion mit der Ballungsreaktion von Müller und der Klärungsreaktion von Meinicke. Med. Klinik 1930, Bd. II, S. 1411/12.

Müller, Otto und Rottmann: Über die klinische Bedeutung der MKR. im Vergleich mit der WaR. und MTR.! Dermat. Wschr. 1930, Bd. II, S. 1695/1700.

Chiale, Gianfranco: Vergleichende Untersuchungen zwischen MKR. und WaR. an 2500 Seren. Zbl., Bd. 38, S. 118.

Werther und Baars: Das Verhältnis der Fällungsreaktionen (KR., MKR.) zu der WaR. bei 2500 Seren. Dermat. Wschr. 1931, Bd. I, S. 61/65.

Hauck, Leo: Die Meinicke Klärungsreaktion, eine sehr leistungsfähige Untersuchungsmethode für die serologische Syphilisdiagnose. Dermat. Z., Bd. 60, S. 379/84.

Maccari, Ferdinando: Über den Wert einiger Seroreaktionen (WaR., HR., MTR., MKR.) auf Syphilis, und Deutung ihrer Resultate. Zbl., Bd. 38, S. 826.

Strempel, Rudolf: Die Serodiagnostik der Syphilis mittels der Meinicke Klärungsreaktion und Kahn Reaktion sowie der Ballungsreaktion nach Müller. Dermat. Z., Bd. 61, S. 143/153.

Vasconcellos, F. de: Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen gebräuchlichen Seroreaktionen auf Syphilis. Zbl., Bd. 43, S. 99.

Scarpa, Angelo: Die Klärungsreaktion von Meinicke (MKR.) in der Serodiagnostik der Syphilis. Zbl., Bd. 44, S. 707.

Lebenslauf

Am 29. November 1905 wurde ich — Adolf Schneider — als Sohn des praktischen Arztes Sanitätsrat Dr. Schneider und seiner Ehefrau Franziska, geb. Varro, zu Wilnsdorf bei Siegen geboren. Hier besuchte ich die Volksschule. Anschließend war ich Schüler auf den humanistischen Gymnasien zu Attendorn und Hadamar. Nachdem ich in Hadamar Ostern 1925 meine Reifeprüfung bestanden hatte, besuchte ich folgende Universitäten: Würzburg, Kiel, Gießen — hier absolvierte ich das Physikum —, Köln, Innsbruck und Marburg. An letzterer Universität bestand ich am 20. Dezember 1934 das ärztliche Staatsexamen. In der Folge war ich als Medizinalpraktikant an der Hautklinik und Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg tätig und erhielt dann für den 1. Januar 1936 meine Approbation als Arzt.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Würzburg: Burgeff, Dimroth, Petersen, Schleip, Schulze, v. Ubisch, Wagner;

in Kiel: Benninghoff, Diels, Höber, v. Möllendorff;

in Gießen: Bürker, Fuelgen, Henneberg;

in Köln: Drügg, Kaboth, Siegmund;

in Innsbruck: Bayer, Eymer, Jarisch, Loos, Ranzi, Rittmann, Steyrer;

in Marburg: Boeminghaus, Eimer, Enke, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Klapp, Kehrer, Klewitz, Kretschmer, Mauz, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Schmidt, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.